

AA



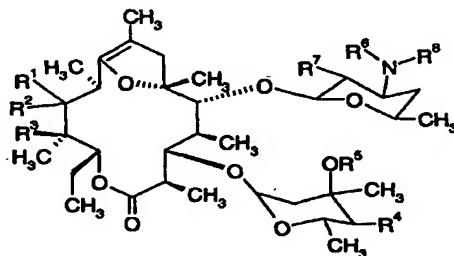
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07H 17/08	A1	(11) 国際公開番号 WO00/09530 (43) 国際公開日 2000年2月24日(24.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04301		(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHIWA, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)
(22) 国際出願日 1999年8月9日(09.08.99)		
(30) 優先権データ 特願平10/225634 1998年8月10日(10.08.98)	JP	(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) 社団法人 北里研究所(THE KITASATO INSTITUTE)[JP/JP] 〒108-8642 東京都港区白金五丁目9番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大村 智(OMURA, Satoshi)[JP/JP] 〒157-0076 東京都世田谷区岡本3丁目3番12号 Tokyo, (JP) 石田 徹ISHIDA, Toru)[JP/JP] 〒665-0016 兵庫県宝塚市宝松苑12番39号 Hyogo, (JP) 内田良子(UCHIDA, Yoshiko)[JP/JP] 〒665-0862 兵庫県宝塚市今里町19番10-204号 Hyogo, (JP)		(74) 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ERYTHROMYCIN DERIVATIVES

(54) 発明の名称 エリスロマイシン誘導体の製造法



(V)

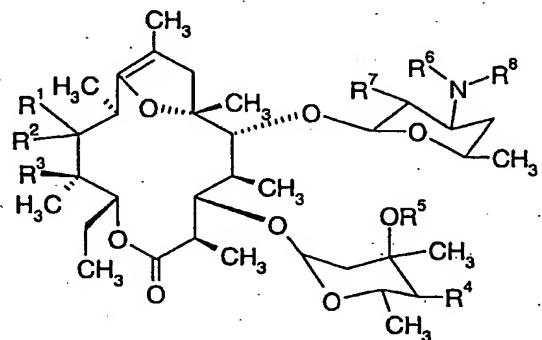
(57) Abstract

A process for the preparation of compounds represented by general formula (V) or salts thereof: (wherein R¹ and R² are each H, OH or the like; R³ is H, OH or the like; R⁴ is H or OH; R⁵ is H or lower alkyl; R⁶ is C₁-C₆ alkyl or the like; and R⁷ is H or OH), which comprises reacting an N-demethylerythromycin derivative with a compound represented by the general formula: R⁸ - X (wherein R⁸ is C₁-C₆ alkyl or the like; and X is a leaving group) in the presence of either a cyclic amide alone or both a cyclic amide and an alkanenitrile and treating the obtained product with an acid.

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

N-デメチルエリスロマイシン誘導体を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式 R^8-X で表される化合物と反応させた後、酸で処理する下式化合物またはその塩の製造法。



[上記式中、 R^1 および R^2 は、H、OH等、 R^3 はH、OH等、 R^4 はHまたはOH、 R^5 はHまたは低級アルキル、 R^6 は C_{1-6} アルキル基等、 R^7 はHまたはOH、 R^8 は C_{1-6} アルキル基等、Xは脱離基を示す]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A E アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	K Z カザフスタン	R U ロシア
A L アルバニア	E E エストニア	L C セントルシア	S D スーダン
A M アルメニア	E S スペイン	L I リヒテンシュタイン	S E スウェーデン
A T オーストリア	F I フィンランド	L K スリ・ランカ	S G シンガポール
A U オーストラリア	F R フランス	L R リベリア	S I スロヴェニア
A Z アゼルバイジャン	G A ガボン	L S レソト	S K スロヴァキア
B A ボスニア・ヘルツェゴビナ	G B 英国	L T リトアニア	S L シエラ・レオネ
B B バルバドス	G D グレナダ	L U ルクセンブルグ	S N セネガル
B F ベルギー	G E グルジア	L V ラトヴィア	S Z スワジ蘭
B F ブルガニア・ファソ	G H ガーナ	M A モロッコ	T D チャード
B G ブルガリア	G M ガンビア	M C モナコ	T G トーゴ
B J ベナン	G N ギニア	M D モルドヴァ	T J タジキスタン
B R ブラジル	G W ギニア・ビサオ	M G マダガスカル	T Z タンザニア
B Y ベラルーシ	G R ギリシャ	M K マケドニア旧ユーゴスラヴィア	T M トルクメニスタン
C A カナダ	H R クロアチア	共和国	T R トルコ
C F 中央アフリカ	H U ハンガリー	M L マリ	T T トリニダッド・トバゴ
C G コンゴー	I D インドネシア	M N モンゴル	U A ウクライナ
C H スイス	I E アイルランド	M R モーリタニア	U G ウガンダ
C I コートジボアール	I L N イスラエル	M W マラウイ	U S 米国
C M カメルーン	I N インド	M X メキシコ	U Z ウズベキスタン
C N 中国	I S イスランド	N E ニジェール	V N ヴィエトナム
C R コスタ・リカ	I T イタリア	N L オランダ	Y U ユーゴースラビア
C U キューバ	J P 日本	N O ノールウェー	Z A 南アフリカ共和国
C Y キプロス	K E ケニア	N Z ニュー・ジーランド	Z W ジンバブエ
C Z チェコ	K G キルギスタン	P L ポーランド	
D E ドイツ	K P 北朝鮮	P T ポルトガル	
D K デンマーク	K R 韓国	R O ルーマニア	

明細書

エリスロマイシン誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、哺乳動物の消化器系疾患、特にヒトの術後腸閉塞、糖尿病性胃麻痺、消化不良、逆流性食道炎、偽性腸閉塞、胃切除後症候群に伴う消化器症状（上腹部膨満感、上腹部重圧感、恶心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、心窓部痛、心窓部圧痛など）、慢性胃炎、過敏性腸症候群、モルヒネおよび抗ガン剤投与による便秘などの予防または治療のための医薬として有用なエリスロマイシン誘導体またはその塩の製造法に関する。

10 背景技術

15 消化管収縮運動促進活性を有する化合物として、特開平10-067795号公報にエリスロマイシン誘導体であるN-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールが記載されている。

20 該公報には、N-デメチルエリスロマイシンAを塩基の存在下に、イソプロピル化剤と反応させ、続いて酸で処理することにより、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールを製造する方法が開示されている。

25 また、N-デメチルエリスロマイシンAを酸で処理し、6, 9-ヘミアセタール環を形成させ後、塩基の存在下にエチル化剤と反応させることにより、N-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールを製造する方法が開示されている。

N-デメチルエリスロマイシンAを原料化合物として、前述の特開平10-067795号公報に記載の反応溶媒中で、有機塩基存在下で、N-アルキル化反応を行う場合、反応中に原料化合物の結晶が析出しやすく、また不均一反応であ

るため、反応を完結させるには長時間をするという問題があった。一方、無機塩基存在下で、前述のN-アルキル化反応を行う場合、原料結晶の析出は回避され、反応時間は短縮されるものの、目的とする生成物を反応後の塩基から分離する操作が複雑であるという問題があった。

5 また、N-デメチルエリスロマイシンAを原料化合物として、酸で処理した後、前述の特開平10-067795号公報に記載の反応溶媒中で、塩基存在下で、N-アルキル化反応を行う場合、反応選択性が低くなるという問題があった。

発明の開示

10 本発明者らはエリスロマイシン誘導体の製造について種々鋭意検討した結果、N-デメチルエリスロマイシン誘導体（例えば、N-デメチルエリスロマイシンAなど）の溶解性の高い溶媒、例えば環状アミド類（例、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピペリドン等）、または該環状アミド類とアルキルニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等）との混合溶媒などを反応溶媒とし、N-アルキル化、N-アルケニル化またはN-アルキニル化反応に付すことにより、反応系中に原料が析出することを回避でき、反応時間を大幅に短縮できること、さらに酸で処理することにより、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールやN-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールに代表される8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体を収率よく得られることを見出した。

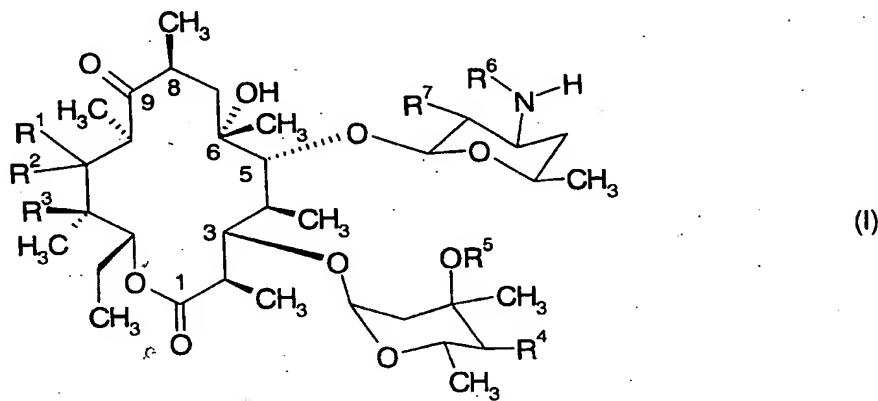
20 また、本発明者らは、N-デメチルエリスロマイシンAに代表されるN-デメチルエリスロマイシン誘導体を酸で処理した後、環状アミド類（例、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピペリドン等）、または該環状アミド類とアルキルニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等）との混合溶媒などを反応溶媒とし、N-アルキル化、N-アルケニル化またはN-アルキニル化反応に付すことにより、反応選択性が向上し、反応時間の短縮も可能となり、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールやN-デメチル-N-エチル-8, 9-

アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールに代表される8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体を収率よく得されることを見出した。これらの知見に基づいて、本発明者らはさらに鋭意検討を行った結果、本発明を完成した。

5 本発明は、エリスロマイシン誘導体、特にN-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールを高品質（高純度）かつ高収率、短時間で製造する製造法を提供するものである。

10 即ち、本発明は、

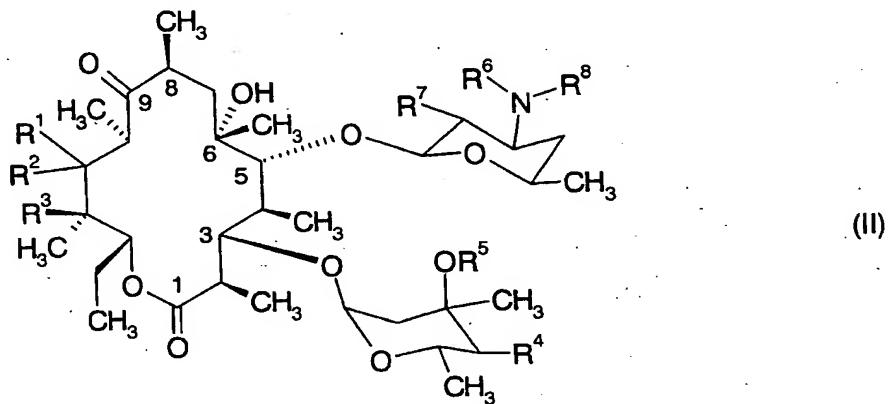
[1] 式



15 [式中、R¹およびR²は、一方が水素で他方が置換されていてもよい水酸基を示すか、R¹およびR²が互いに結合して O= を示し、R³は水素または置換されていてもよい水酸基を示し、R⁴は水素または水酸基を示し、R⁵は水素または低級アルキル基を示し、R⁶は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、R⁷は水素または水酸基を示す] で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と略記する〕を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式

20 R⁸-X (V)

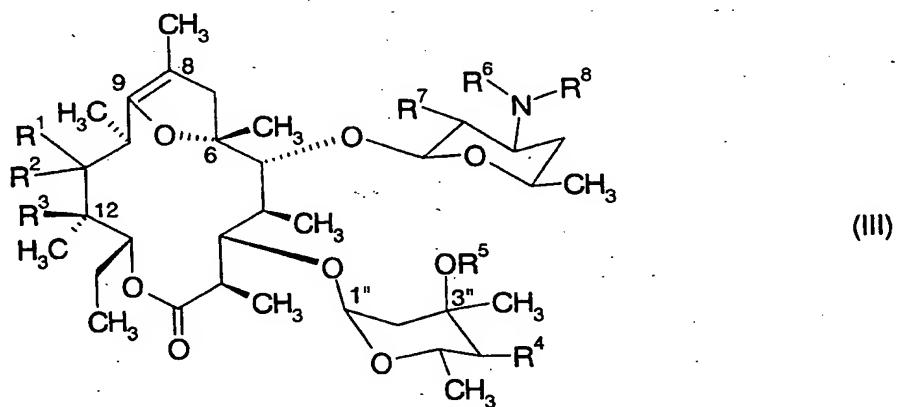
[式中、R⁸は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、Xは脱離基を示す]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(V)と略記する)と反応させることを特徴とする式



5

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩 [以下、化合物 (II) と略記する] の製造法；

[2] 化合物 (I) を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、化合物 (V) と反応させた後、酸で処理することを特徴とする式



15

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩 [以下、化合物 (III) と略記する] の製造法；

[3] R^1 および R^2 の一方が水素で他方が水酸基、 R^3 が水酸基、 R^4 が水酸基、 R^5

がメチル基、R⁶がメチル基、R⁷が水酸基およびR⁸がイソプロピル基である前記〔2〕記載の製造法；

〔4〕環状アミド類が、N-メチル-2-ピロリドンである前記〔2〕記載の製造法；

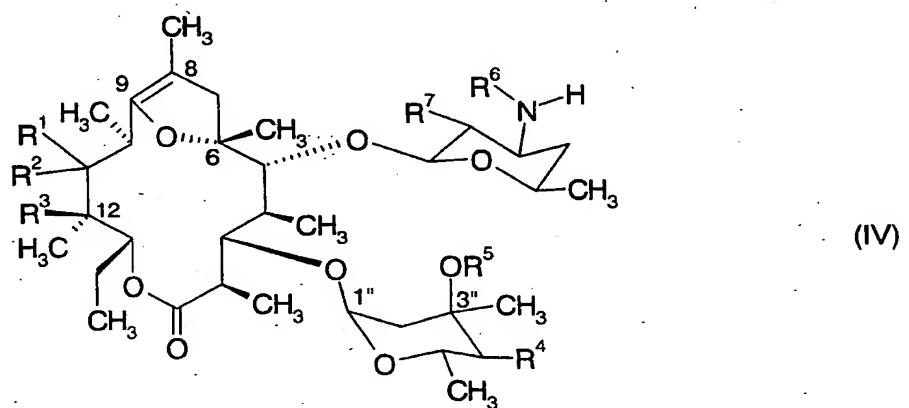
〔5〕アルキルニトリル類が、アセトニトリルである前記〔2〕記載の製造法；

〔6〕化合物（I）を、環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、化合物（V）と反応させる前記〔2〕記載の製造法；

〔7〕環状アミド類とアルキルニトリル類との量比が、1:0.1ないし1:10である前記〔6〕記載の製造法；

〔8〕環状アミド類およびアルキルニトリル類の混合液の使用量が、化合物（I）1に対し、0.5ないし50倍量（v/w）である前記〔6〕記載の製造法；

〔9〕式

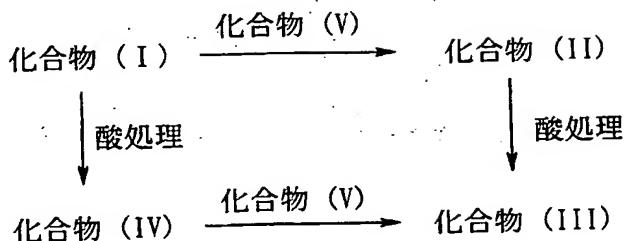


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（IV）と略記する〕を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、化合物（V）と反応させることを特徴とする化合物（III）の製造法；

〔10〕化合物（I）を酸で処理した後、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、化合物（V）と反応させることを特徴とする化合物（III）の製造法などに関する。』

発明を実施するための最良の形態

本発明の製法の概要を以下に示す。



5

上記の式中、R¹およびR²は、一方が水素で他方が置換されていてもよい水酸基を示すか、R¹およびR²が互いに結合して O= を示す。該置換されていてもよい水酸基とは、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘキシル等）、C₂₋₆アルケニル（例、ビニル、1-プロペニル、アリル、ヘキセニル等）またはC₂₋₆アルキニル（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヘキシニル等）で置換されていてもよい水酸基が挙げられる。

10

R¹およびR²は、好ましくは、一方が水素で他方が水酸基である。

R³は、水素または置換されていてもよい水酸基を示す。該置換されていてもよい水酸基としては、上記と同様のものが挙げられる。

15

R³は、好ましくは水酸基またはC₁₋₄アルキルで置換された水酸基、さらに好ましくは水酸基である。

R⁴は、水素または水酸基を示す。好ましくは水酸基である。

R⁵は、水素または低級アルキル基を示す。好ましくは、C₁₋₆アルキル基、さらに好ましくはメチル基である。

20

R⁶は、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘキシル等）、C₂₋₆アルケニル基（例、ビニル、1-プロペニル、アリル、ヘキセニル等）またはC₁₋₆アルキニル基（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヘキシニル等）を示す。好ましくはC₁₋₄アルキル基、さらに好ましくはメチル基である。

25

R⁷は、水素または水酸基を示す。好ましくは水酸基である。

R⁸は、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘ

キシリ等)、 C_{2-6} アルケニル基(例、ビニル、1-プロペニル、アリル、ヘキセニル等)または C_{2-6} アルキニル基(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヘキシニル等)を示す。好ましくは C_{1-4} アルキル基、さらに好ましくはエチル基またはイソプロピル基を示す。最も好ましくはイソプロピル基である。

Xは、脱離基を示し、例えばハロゲン(例、クロロ、ブロモ、ヨード等)、 C_{1-3} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル)、パラトルエンスルホニルなどが挙げられる。好ましくはハロゲンである。

化合物(I)としては、具体的にはN-デメチルエリスロマイシンA誘導体(特開昭47-9129号公報に記載)、N-デメチルエリスロマイシンB誘導体、N-デメチルエリスロマイシンC誘導体、N-デメチルエリスロマイシンD誘導体(以下、これらを総称してN-デメチルエリスロマイシン誘導体と称することもある)などが挙げられる。化合物(I)は、エリスロマイシン誘導体(例えば、エリスロマイシンAなど)を原料化合物として、例えば後述の参考例1に記載の方法またはそれに準ずる方法に従い製造することができる。エリスロマイシンA、エリスロマイシンB、エリスロマイシンC、エリスロマイシンDは公知化合物であり、市販品として入手することもできる[エリスロマイシンA:BIOCHEMIE社(オーストリア)およびUpjohn社(米国)等、エリスロマイシンB:Proter社(イタリア)等、エリスロマイシンCおよびエリスロマイシンD:Abbott社(米国)等]。

化合物(III)としては、例えば、8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール誘導体、8, 9-アンヒドロエリスロマイシンB-6, 9-ヘミアセタール誘導体、8, 9-アンヒドロエリスロマイシンC-6, 9-ヘミアセタール誘導体、8, 9-アンヒドロエリスロマイシンD-6, 9-ヘミアセタール誘導体(以下、これらを総称して8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体と称することもある)等が挙げられる。具体的には、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリス

ロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、12-デヒドロキシ-4”-デヒドロキシ-N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、および、N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール等が挙げられ、より好ましくはN-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール等が挙げられる。最も好ましくは、R¹およびR²の一方が水素で他方が水酸基、R³が水酸基、R⁴が水酸基、R⁵がメチル基、R⁶がメチル基、R⁷が水酸基およびR⁸がイソプロピル基である化合物（N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール）である。

化合物(V)の好ましい例としては、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₂₋₆アルケニル、ハロゲン化C₂₋₆アルキニルなどが挙げられる。さらに好ましくはハロゲン化イソプロピル、ハロゲン化エチルである。該ハロゲンとしては、クロロ、ブロモ、ヨード、とりわけヨードが好ましい。具体的には、例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化プロペニル、ヨウ化エチニル、ヨウ化プロピニルなどが挙げられ、とりわけヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピルが好ましい。ヨウ化イソプロピル（2-ヨードプロパン）が最も好ましい。

化合物(II)は、化合物(I)を、環状アミド類または該環状アミド類とアルキルニトリル類との混合液などを反応溶媒として、化合物(V)と反応させることによって製造することができる。

化合物(V)の使用量は、化合物(I)〔N-デメチルエリスロマイシン誘導体（またはそのビス体）〕1モルに対して、約1～100モル当量、好ましくは約1～25モル当量であり、とりわけ約2～15モル当量である。

該反応は、環状アミド類（例、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2

ーピペリドン等) の単独溶媒または環状アミド類(例、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピペリドン等)とアルキルニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等)との混合溶媒下で行う。さらに、
5 ハロゲン化炭化水素(例、クロロホルム、ジクロルメタン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、アルキルニトリル類、アミド類(例、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアミド、環状アミド類など)の一種または二種
10 以上の混合溶媒を使用してもよい。なかでも、環状アミド類とC₁₋₅アルキルニトリル類との混合溶媒が好ましい。環状アミド類として好ましくはN-メチル-2-ピロリドンである。C₁₋₅アルキルニトリルとして好ましくは、アセトニトリルである。

環状アミド類の単独溶媒を使用する場合、環状アミド類の使用量は、化合物(I)
15 1に対し、約0.5ないし50倍量(v/w)、好ましくは約1ないし50倍量(v/w)である。

環状アミド類とアルキルニトリル類との混合液を使用する場合、該混合液の使用量が、化合物(I) 1に対し、0.5ないし50倍量(v/w)、好ましくは約1ないし50倍量(v/w)である。

環状アミド類とアルキルニトリル類との量比は、通常、約1:0.1ないし約1:
20 1.0(v:v)、好ましくは約1:0.1~約1:5(v:v)である。

該反応は、通常塩基の存在下に行われる。該塩基としては、三級アミン(例、トリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン等)、金属炭酸塩(例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等)、金属炭酸水素塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)など、好ましくは三級アミン、金属炭酸塩が挙げられ、
25 とりわけ炭酸ナトリウム、トリエチルアミンが適当である。

該反応における塩基の使用量は、化合物(I) [N-デメチルエリスロマイシン誘導体(またはそのビス体)] 1モルに対して、約1~100モル当量、好ましくは約1~30モル当量、さらに好ましくは約1~10モル当量である。

好ましい例は、N-メチル-2-ピロリドンとアセトニトリルとの混合溶媒を

用いる場合が挙げられ、反応時間を大幅に短縮でき、収率よく目的化合物を得ることができる。

例えば、該反応においてN-メチル-2-ピロリドンとアセトニトリルの混合溶媒を用いる場合、その混合比は、約1：0.1～約1：10（v：v）、好ましくは約1：0.1～約1：5（v：v）である。
5

該反応は、氷冷下（約0℃）～溶媒の沸点（約100℃）、好ましくは室温（約15～25℃）～約90℃、とりわけ約60～80℃で行うことにより、反応時間の短縮が可能である。

該反応の反応時間は、約1～30時間、好ましくは約1～10時間、より好ましくは約1～8時間である。
10

得られた化合物（II）は、単離することなく次の反応に付されてもよい。

化合物（III）は、化合物（II）を、酸で処理することによって製造することができる。

15 酸での処理における酸としては、例えば、有機酸（辛酸、酢酸、プロピオン酸、シウ酸、フマール酸、マレイン酸等）または鉱酸（硫酸、リン酸等）などが挙げられ、とりわけ酢酸が好ましい。これらの酸は適宜、ハロゲン化炭化水素、エーテル類、エステル類、ケトン類等で希釈して使用することもできる。

該酸の使用量は、化合物（II）1モルに対して、約1～200モル当量、好ましくは約30～100モル当量、とりわけ好ましくは約40～70モル当量である。
20

該処理反応は、氷冷下（約0℃）～溶媒の沸点（約100℃）、好ましくは氷冷下（約0℃）～80℃、とりわけ室温（約15～25℃）～50℃で行われる。

該処理反応における反応時間は、約1～10時間、好ましくは約1～5時間である。
25

化合物（IV）は、化合物（I）を、酸で処理することによって製造することができる。反応条件は、化合物（II）より化合物（III）を得る反応と同様である。

得られた化合物（IV）は、単離することなく次の反応に付されてもよい。

化合物(III)は、化合物(IV)を、環状アミド類（例、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピペリドン等）、または該環状アミド類とアルキルニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等）との混合液などを反応溶媒として、化合物(V)と反応させることによって製造することができる。反応条件は、化合物(II)から化合物(I)を得る反応と同様である。

かくして得られる化合物(III)（例えば、N-デメチル-N-アルキル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体、N-デメチル-N-アルケニル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体またはN-デメチル-N-アルキニル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体等）は、自体公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、結晶化して単離後さらに再結晶化、クロマトグラフィー法により精製することができる。とりわけ、該化合物の粗結晶を、含水イソプロパノール、即ちイソプロパノール／水混合溶媒中からイソプロパノール溶媒和物として再結晶化させた後、アセトニトリル／水混合溶媒から再結晶化させることにより収率良く、目的化合物を実質的に純粋な結晶として得ることができる。再結晶に用いるイソプロパノールは基質に対して約1～約20倍容量、好ましくは約2～5倍容量が用いられ、水は基質に対して約1～20倍容量、好ましくは約2～10倍容量が用いられる。イソプロパノールと水の比率は約1：0.5～約1：3（v：v）、好ましくは約1：1～約1：2（v：v）である。

また、本発明製造法において用いられる化合物または得られる化合物は、酸で処理することにより塩を形成することもある。該酸としては、例えば有機酸（例、グリコペプトン酸、ステアリン酸、プロピオン酸、ラクトピオン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、コハク酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等）、鉱酸（例、硫酸、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸等）などが挙げられる。

本発明で用いられる化合物または得られる化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明で得られる化合物、具体的には例えば、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール等のエリスロマイシン誘導体は、毒性が低く、哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、マウス、ラット等）の消化器系疾患、特にヒトの術後腸閉塞、糖尿病性胃麻痺、消化不良、逆流性食道炎、偽性腸閉塞、胃切除後症候群に伴う消化器症状（上腹部膨満感、上腹部重圧感、恶心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、心窓部痛、心窓部圧痛など）、慢性胃炎、過敏性腸症候群、モルヒネや抗ガン剤投与による便秘などの予防または治療のための医薬として用いることができる。

以下、実施例、参考例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

25

参考例 1

N-デメチルエリスロマイシンAの製造

エリスロマイシンA（BIOCHEME社；オーストリア）10kgをメタノール56Lに溶解し、酢酸ナトリウム・3水和物9.4kgを水16Lに溶

解した溶液を加え、50℃に昇温した。1N NaOHを適宜加えて反応液のpHを8.5に保持しながら、ヨウ素4.3kgをメタノール40Lに溶解した液を約2時間かけて50℃に保持しながら滴下した。さらに50℃で2時間攪拌反応させた。反応物を冷却し、1Nチオ硫酸ナトリウム溶液0.3Lを添加脱色し、溶媒を減圧留去して全液量を約110Lに調整した。25%アンモニア水でpH10.5に調整し、水33Lを滴下し結晶化させ、N-デメチルエリスロマイシンAを得た。該化合物をメタノール20Lに加熱溶解し、室温まで冷却後、水33Lを加えて結晶化させN-デメチルエリスロマイシンAの白色結晶7.9kg(収率81%)を得た。

10

参考例2

N-デメチルエリスロマイシンAの製造

エリスロマイシンA(BIOCHEME社; オーストリア)10.3kgをメタノール63Lに溶解したのち50℃に加熱し、酢酸ナトリウム三水和物10.4kgの水溶液17L及び2,2'-アゾビス(2,4-ジメチル-4-メトキシバレロニトリル)(V-70(商品名); 和光純薬)46.3gのメタノール溶液9.6Lを加えた。1N NaOH水溶液を適宜加えて反応液のpHを8.5に保持しながら、ヨウ素3.8kgのメタノール溶液34Lを2時間かけて滴下した。50℃でpH8.5を保持しながら30分間攪拌したのち、1Nチオ硫酸ナトリウム水溶液0.4Lを添加した。反応液が約半分量になるまで減圧濃縮したのち、25%アンモニア水でpH10.5に調整し、次いで水36Lを加えて結晶化させ、N-デメチルエリスロマイシンAの白色結晶8.8kg(収率87%)を得た。

25 実施例1

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 24.0gに、2-ヨードプロパン28.3g、トリエチルアミン8.4g及びN-メチル-2-ピロ

リドン 60 ml を加え、70°Cで4時間攪拌し反応させた。反応液に酢酸エチル 190 ml、水 120 ml を加え、5% NaOH で pH 8.5 に調整し、分液した後、水層を酢酸エチル 100 ml で二次抽出した。酢酸エチル層を合わせて水 60 ml で2回洗浄し、減圧下に溶媒を 100 ml まで濃縮し、N-デメチル-
5 N-イソプロピル-エリスロマイシンAを得た。

このN-デメチル-N-イソプロピル-エリスロマイシンAに酢酸 96 ml を添加し、室温で3時間攪拌し反応させた。反応物に酢酸エチル 70 ml を添加後冷却し、20% NaOH で pH 8.5 に調整した後分液し、酢酸エチル層に水 60 ml を添加し洗浄した。酢酸エチル層を減圧下に溶媒を留去した。得られた残
10 留物にアセトニトリル 70 ml を加え加熱下溶解し、室温まで冷却した後水 70 ml 加え結晶化させ、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの白色結晶 20.1 g (収率 81%)を得た。

15 実施例2

N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 4.8 kg に、2-ヨードプロパン 5.6 kg、トリエチルアミン 1.7 kg 及びアセトニトリル 6.0 L、N-メチル-2-ピロリドン 6.0 L を加え、70°Cで7時間攪拌し反応させた。反応液に酢酸エチル 38 L、水 24 L を加え、5% NaOH で pH 8.5 に調整し、分液した後、水層を酢酸エチル 19 L で二次抽出した。酢酸エチル層を合わせて水 12 L で2回洗浄し、減圧下に溶媒を 19 L まで濃縮し、N-デメチル-N-イソプロピル-エリスロマイシンAを得た。

25 このN-デメチル-N-イソプロピル-エリスロマイシンAに酢酸 19 L を添加し、室温で3時間攪拌し反応させた。反応物に酢酸エチル 14 L を添加後冷却し、20% NaOH で pH 8.0 に調整した後分液し、酢酸エチル層に水 12 L を添加し洗浄した。酢酸エチル層を減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にアセトニトリルを 13 L を加え加熱下溶解し、室温まで冷却した後水 13 L

加え結晶化させ、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの白色結晶 4. 3 kg (収率85%)を得た。

5 比較例 1

N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 100. 0 gに、2-ヨードプロパン118. 0 g、トリエチルアミン 35. 0 g及びアセトニトリル 2 10 50 mlを加え、60~65°Cで24時間攪拌し反応させた。反応液に酢酸エチル 800 ml、水 500 mlを加え、5% NaOHでpH 8. 5に調整し、分液した後、水層を酢酸エチル 500 mlで二次抽出した。酢酸エチル層を合わせて水 250 mlで2回洗浄し、減圧下に溶媒を400 mlまで濃縮し、N-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAを得た。

15 このN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAに酢酸 500 mlを添加し、室温で4時間攪拌し反応させた。反応物に酢酸エチル 300 mlを添加後冷却し、20% NaOHでpH 7. 5に調整した後分液し、さらに水層に酢酸エチル 400 ml添加し抽出した。酢酸エチル層を減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にアセトニトリルを120 mlを加え加熱下溶解し、室温まで冷却した後水 280 ml加え結晶化させ、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの白色結晶 83. 7 g (収率81%)を得た。

参考例 3

25 カプセル剤の製造

1カプセルあたり〔表1〕に示す組成を有するカプセルIを以下のようにして製造した。まず1) 225 g, 3) 486 g, 4) 396 g, 5) 346. 5 gをよく混合し散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業製、CF-360Φ)中に、2) 2,700 gを入れ、6) 27. 9 gを溶解した

水溶液1, 116 gをスプレーしながら、上記の散布剤をコーティングした。

さらに、3) 144 g, 4) 157.5 g, 5) 157.5 gをよく混合して、
おさえ散布剤とし、上記の散布剤に統いてコーティングして球状顆粒を得た。

該球状顆粒を40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し、710～1000
5 μの主薬粒を得た。

該主薬粒4, 125 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、7) 206
gを含む水溶液4, 125 gでコーティングし、下掛け粒とした。

さらに同機械により、下掛け粒4, 006 gに、8) 834.4 g (30%メ
タアクリル酸コポリマーー乳化液として2, 781.2 g, 9) 251.6 g, 1
10) 81.4 gおよび11) 37 gを含む懸濁液8, 986 gをコーティングし、
腸溶性粒を得た。

この腸溶性粒4, 506 gと12) 9.6 gおよび13) 2.56 gをタンブラー
一混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合粒とし、この混合粒4, 377 g
をカプセル充填機（ザナシー社製）によりゼラチンカプセル4号に充填し、カプ
15 セルIを得た。

参考例4

参考例3と同様にして、1カプセルあたり〔表1〕に示す組成を有するカプセ
ルJおよびカプセルKを製造した。

20 得られたカプセル剤の耐酸性及び溶出性をU.S.Pの薬物放出724記載の試
験法〔USP <724> Drug Release, Delayed-release (Enteric-coated) Articles,
Method A, Apparatus 2 (paddle 50rpm)〕に準じて評価した結果、いずれも良好
であった。

〔表1〕

組成(1カプセル当たり)	5 mg カプセルI	10 mg カプセルJ	20 mg カプセルK
〔主薬粒〕	(mg)	(mg)	(mg)
1) 化合物A*	5.0	10.0	20.0
2) 白糖・デンプン球状顆粒	60.0	78.0	156.0
3) 精製白糖	14.0	16.1	32.2
4) トウモロコシデンプン	12.3	14.6	29.2
5) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	11.2	14.5	29.0
6) ヒドロキシプロピルセルロース	0.62	0.8	1.6
小計	103.12	134.0	268.0
〔下掛け粒〕			
主薬粒	103.12	134.0	268.0
7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	5.15	6.7	13.4
小計	108.27	140.7	281.4
〔腸溶性粒〕			
下掛け粒	108.27	140.7	281.4
8) メタアクリル酸コポリマーLD	22.55	29.3	58.6
9) タルク	6.8	8.8	17.6
10) マクロゴール6000	2.2	2.9	5.8
11) ポリソルベート80	1.0	1.3	2.6
小計	140.82	183.0	366.0
〔混合粒〕			
腸溶性粒	140.82	183.0	366.0
12) タルク	0.3	0.4	0.8
13) 軽質無水ケイ酸	0.08	0.1	0.2
小計	141.2	183.5	367.0
〔カプセル剤〕			
混合粒	141.2	183.5	367.0
14) ゼラチンカプセル4号	40.0		
15) ゼラチンカプセル3号		49.0	
16) ゼラチンカプセル1号			77.0
計	181.2	232.5	444.0

* 化合物A: N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-

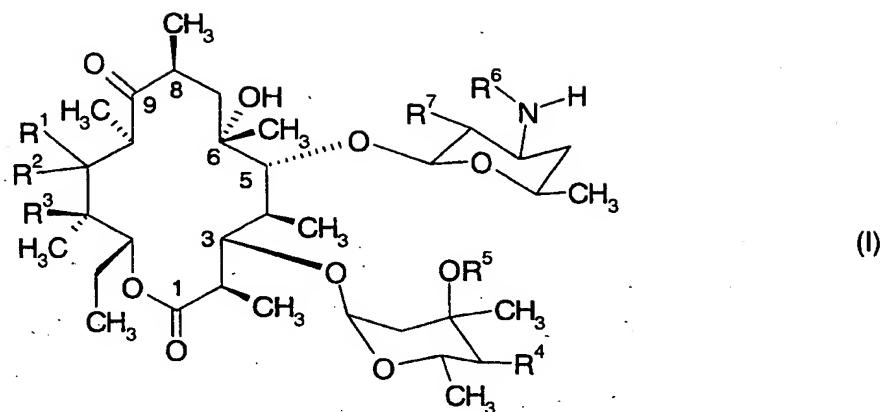
6, 9-ヘミアセタール

産業上の利用可能性

本発明の製造方法によれば、効率的に短時間で反応を行い、高収率かつ高純度にエリスロマイシン誘導体、特に N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールを製造することができるので、工業的大量生産に用いる製法としてきわめて有利な方法を提供することができる。例えば、N-メチル-2-ピロリドン、またはN-メチル-2-ピロリドンとアセトニトリルとの混合溶媒中での、N-デメチルエリスロマイシン誘導体のN-アルキル化反応、N-アルケニル化反応またはN-アルキニル化反応、同溶媒中での、N-デメチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン-6, 9-ヘミアセタール誘導体のN-アルキル化反応、N-アルケニル化反応またはN-アルキニル化反応は、従来の方法に比べ短時間（約1～8時間）で効率よく反応を完結させることができる。

請求の範囲

1. 式

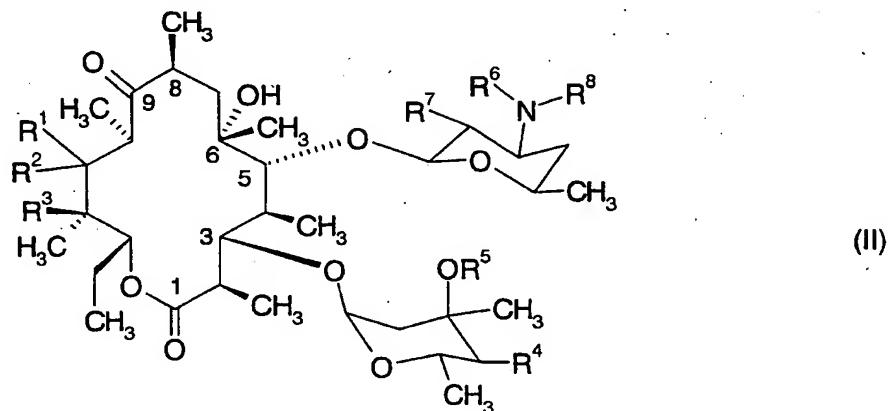


5

[式中、R¹およびR²は、一方が水素で他方が置換されていてもよい水酸基を示すか、R¹およびR²が互いに結合して O= を示し、R³は水素または置換されていてもよい水酸基を示し、R⁴は水素または水酸基を示し、R⁵は水素または低級アルキル基を示し、R⁶は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、R⁷は水素または水酸基を示す] で表される化合物またはその塩を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式 R⁸-X [式中、R⁸は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、Xは脱離基を示す] で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式

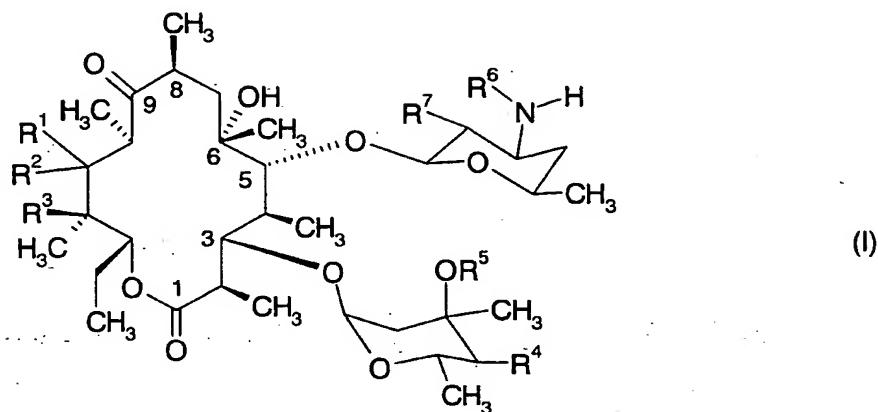
10

15



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

2. 式

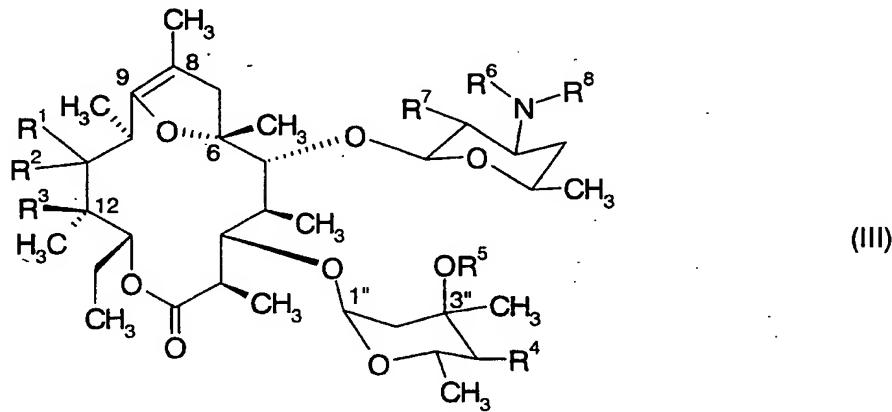


5

〔式中、R¹およびR²は、一方が水素で他方が置換されていてもよい水酸基を示すか、R¹およびR²が互いに結合して O= を示し、R³は水素または置換されていてもよい水酸基を示し、R⁴は水素または水酸基を示し、R⁵は水素または低級アルキル基を示し、R⁶は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、R⁷は水素または水酸基を示す〕で表される化合物またはその塩を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式 R⁸-X 〔式中、R⁸は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、Xは脱離基を示す〕で表される化合物またはその塩と反応させた後、酸で処理することを特徴とする式

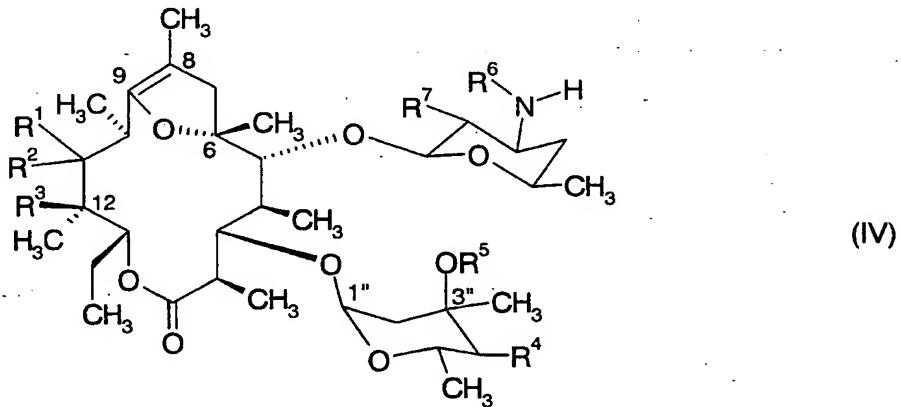
10

15



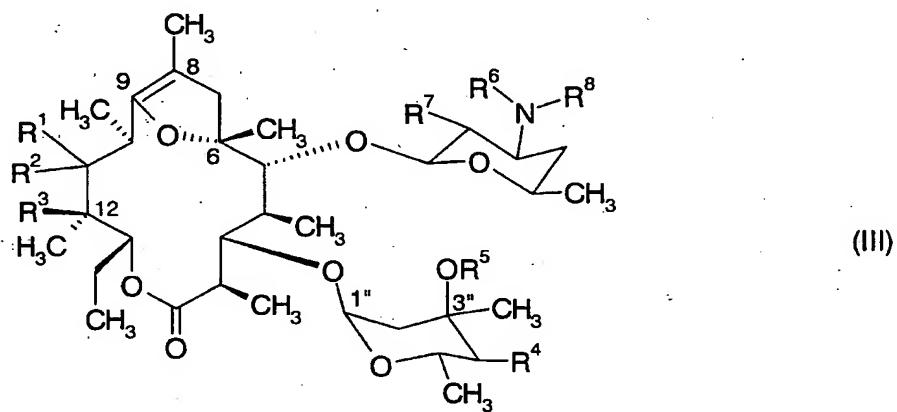
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

3. R^1 および R^2 の一方が水素で他方が水酸基、 R^3 が水酸基、 R^4 が水酸基、 R^5 がメチル基、 R^6 がメチル基、 R^7 が水酸基および R^8 がイソプロピル基である請求項 2 記載の製造法。
5. 環状アミド類が、N-メチル-2-ピロリドンである請求項 2 記載の製造法。
6. アルキルニトリル類が、アセトニトリルである請求項 2 記載の製造法。
10. 式 (I) 〔式中、各記号は請求項 2 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を、環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式 R^8-X 〔式中、各記号は請求項 2 記載と同意義を示す〕で表される化合物と反応させる請求項 2 記載の製造法。
15. 環状アミド類とアルキルニトリル類との量比が、1:0, 1ないし1:10である請求項 6 記載の製造法。
8. 環状アミド類およびアルキルニトリル類の混合液の使用量が、式 (I) 〔式中、各記号は請求項 2 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩 1 に対し、0.5ないし50倍量 (v/w) である請求項 6 記載の製造法。
9. 式



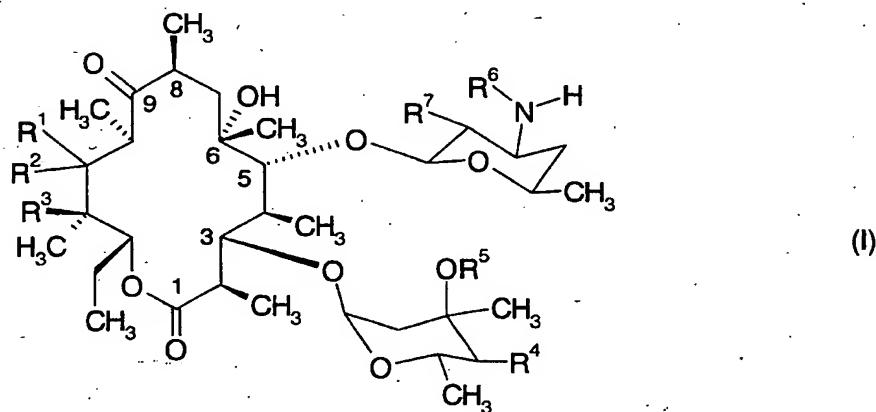
20. 〔式中、 R^1 および R^2 は、一方が水素で他方が置換されていてもよい水酸基を示すか、 R^1 および R^2 が互いに結合して $O=$ を示し、 R^3 は水素または置換されていてもよい水酸基を示し、 R^4 は水素または水酸基を示し、 R^5 は水素または低級アルキル基を示す〕

し、R⁶は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、R⁷は水素または水酸基を示す]で表される化合物またはその塩を、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式 R⁸-X [式中、R⁸は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、Xは脱離基を示す]で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式



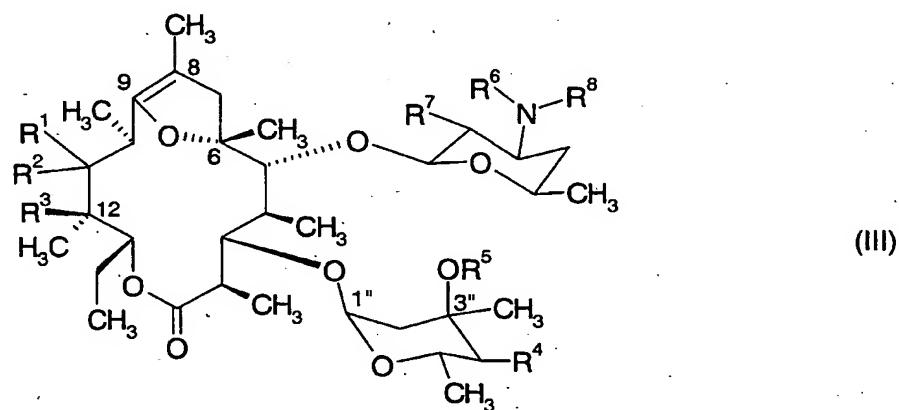
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

10. 式



〔式中、R¹およびR²は、一方が水素で他方が置換されていてもよい水酸基を示すか、R¹およびR²が互いに結合して O= を示し、R³は水素または置換されていてもよい

水酸基を示し、R⁴は水素または水酸基を示し、R⁵は水素または低級アルキル基を示し、R⁶は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、R⁷は水素または水酸基を示す]で表される化合物またはその塩を酸で処理した後、環状アミド類の存在下または環状アミド類とアルキルニトリル類との共存下で、式 R⁸-X [式中、R⁸は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または炭素数2～6のアルキニル基を示し、Xは脱離基を示す]で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式



10

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07H17/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07H17/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO, 99/25722, A1 (ABBOTT LABORATORIES), 27 May, 1999 (27. 05. 99) & AU, 9914133, A1	1-10
X A	JP, 10-67795, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 March, 1998 (10. 03. 98) & WO, 97/31930, A1 & EP, 884322, A1	9, 10 1-8
X A	JP, 63-99092, A2 (The Kitasato Institute), 30 April, 1988 (30. 04. 88) & EP, 215355, A2 & US, 5175150, A	9, 10 1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
22 September, 1999 (22. 09. 99)

Date of mailing of the international search report
5 October, 1999 (05. 10. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04301

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl. C07H 17/08

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. Cl. C07H 17/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, P	WO, 99/25722, A1 (ABBOTT LABORATORIES) 27. 5 月. 1999 (27. 05. 99) & AU, 9914133, A1	1-10
X A	JP, 10-67795, A2 (武田薬品工業株式会社) 10. 3 月. 1998 (10. 03. 98) & WO, 97/3193 0, A1 & EP, 884322, A1	9, 10 1-8
X A	JP, 63-99092, A2 (北里研究所) 30. 4月. 198 8 (30. 04. 88) & EP, 215355, A2 & U S, 5175150, A	9, 10 1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22. 09. 99	国際調査報告の発送日 05.10.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 吉住 和之 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.